

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. November 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/80837 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**,
31/465

[DE/DE]; Eifelstrasse 65, 53498 Bad Breisig (DE).
FRICK, Ulrich [DE/DE]; Wilhemstrasse 4a, 56291
Pfalzfeld (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03712

(74) **Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. April 2001 (02.04.2001)

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(30) **Angaben zur Priorität**:
100 18 834.6 15. April 2000 (15.04.2000) DE

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): THEOBALD, Frank**

(54) **Title**: TRANSDERMAL OR TRANSMUCOSAL DOSAGE FORMS WITH A NICOTINE-CONTAINING ACTIVE SUB-
STANCE COMBINATION FOR SMOKER DISINTOXICATION

(54) **Bezeichnung**: TRANSDERMALE ODER TRANSMUCOSALE DARREICHUNGSFORMEN MIT EINER NICOTINHAL-
TIGEN WIRKSTOFFKOMBINATION ZUR RAUCHERENTWÖHNUNG

(57) **Abstract**: The invention relates to a transdermal or transmucosal pharmaceutical dosage form for the treatment of nicotine
dependence or for smoker disintoxication, containing nicotine, a nicotine salt, a nicotine derivative or a substance with a nicotinic
effect in combination with at least one additional active substance. The invention is characterized in that it contains at least one
substance affecting the central nervous system as additional active substance(s).

(57) **Zusammenfassung**: Eine transdermale oder transmucosale pharmazeutische Darreichungsform zur Behandlung der Nicotin-
abhängigkeit oder zur Raucherentwöhnung, mit einem Gehalt an Nicotin, einem Nicotinsalz, einem Nicotinderivat oder einem Stoff
mit nicotinerger Wirkung, in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff, ist dadurch gekennzeichnet, dass sie als zu-
sätzliche(n) Wirkstoff(e) mindestens einen auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff enthält.



WO 01/80837 A2

Transdermale oder transmucosale Darreichungsformen
mit einer nicotinhaltigen Wirkstoffkombination
zur Raucherentwöhnung.

5

Die Erfindung betrifft transdermale oder transmucosale
pharmazeutische Darreichungsformen zur Behandlung der Nico-
tinabhängigkeit oder zur Raucherentwöhnung, mit einem Ge-
halt an Nicotin, einem Nicotinsalz, einem Nicotinderivat
10 oder einem Stoff mit nicotinerger Wirkung, in Kombination
mit einem weiteren Wirkstoff.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung solcher Dar-
reichungsformen zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit, zum
Zwecke der Nicotinsubstitution oder zur Raucherentwöhnung,
15 sowie die Verwendung von Nicotin bzw. seiner Salze oder De-
rivats zur Herstellung von transdermalen oder transmucosa-
len Arzneiformen zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit.

Obwohl die gesundheitsschädlichen Auswirkungen des Tabak-
rauchens allgemein bekannt sind, ist für die meisten Niko-
tinabhängigen eine Beendigung der Abhängigkeit nur schwer
möglich. Der Hauptgrund dafür liegt in den Nicotin-Entzugs-
erscheinungen, welche sich nach Beendigung des Tabakrauch-
konsums einstellen. Der Ausstieg aus dieser Suchtabhängig-
25 keit wird deshalb erleichtert, wenn der Nicotinbedarf zu-
mindest während einer Entwöhnungsphase auf andere Weise ge-
deckt wird, z. B. im Rahmen einer Nicotin-Substitutions-
therapie. Dies kann beispielsweise mittels nicotinhaltiger
transdermaler therapeutischer Systeme, sogenannter Nicotin-
30 pflaster, erfolgen. Diese sind in der Lage, Nicotin über
die Haut an den menschlichen Organismus abzugeben, so daß
ein Plasmaspiegel aufgebaut wird, durch welchen das Entste-
hen von Nicotin-Entzugserscheinungen unterdrückt werden
kann. Dadurch wird die Raucherentwöhnung erleichtert.

35

Es hat sich jedoch gezeigt, daß bei vielen Rauchern neben der wirkstoffbezogenen, d. h. nicotinbezogenen, physischen Abhängigkeit zusätzlich eine psychische Abhängigkeit vorliegt, welche durch Nicotinsubstitution alleine nicht behandelt werden kann. Vielfach ist die psychische Abhängigkeit verantwortlich für das Auftreten von Rückfällen.

In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß sich in zahlreichen klinischen Studien gezeigt hat, daß insbesondere die Kombination von Nicotin mit einem Antidepressivum die Erfolgsraten bei der Raucherentwöhnung verbessern kann. Der Erfolg einer Raucherentwöhnungs-Therapie hängt vermutlich zumindest teilweise von der Therapie der psychischen Abhängigkeit ab. Allerdings ist die unterstützende Verabreichung von Psychopharmaka wegen des Nebenwirkungsrisikos und der Gefahr von Über- bzw. Unterdosierungen nicht unproblematisch.

Aus WO 96/00072 sind transdermale und transmucosale Arzneimittelzusammensetzungen bekannt, welche Nicotin in Kombination mit Coffein oder Coffeinderivaten enthalten, und welche zur Raucherentwöhnung eingesetzt werden können. Es wird vermutet, daß eine solche Kombination bei ausstiegswilligen Rauchern auf verbesserte Akzeptanz stößt. Durch die genannte Kombination soll zusätzlich die während der Raucherentwöhnung häufig auftretende Gewichtszunahme verhindert werden. Allerdings kann Coffein nichts zur Überwindung der psychischen Abhängigkeit beitragen. Vielmehr ist zu befürchten, daß die durch Coffein verursachten Nebenwirkungen, wie Reizbarkeit, Nervosität oder Muskelzittern, das Rückfallrisiko erhöhen.

Es war deshalb die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, nicotinhaltige pharmazeutische Darreichungsformen bereitzustellen, welche gleichzeitig die Verabreichung eines zu-

sätzlichen Wirkstoffs, vorzugsweise eines Antidepressivums, zur Bekämpfung der psychischen Abhängigkeit im Rahmen einer Raucherentwöhnungs-Therapie ermöglichen. Bei der Verabreichung dieses zusätzlichen Wirkstoffs sollten Nebenwirkungen weitgehend ausgeschlossen werden, und die Anwendung sollte für den Patienten auf einfache und zuverlässige Weise erfolgen können.

Überraschenderweise gelingt die Lösung der Aufgabe durch eine transdermale oder transmucosale pharmazeutische Darreichungsform, welche einen Gehalt an Nicotin, einem Nicotinsalz, einem Nicotinderivat oder einem Stoff mit nicotinerger Wirkung in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff aufweist, wobei die Zubereitung als weitere(n) Wirkstoff(e) mindestens einen auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff enthält. Demgemäß enthalten die erfindungsgemäßen transdermalen oder transmucosalen Darreichungsformen eine Kombination des Wirkstoff Nicotin, oder eines Nicotinsalzes, eines Nicotinderivates oder eines Stoffes mit nicotinerger Wirkung, mit mindestens einem weiteren auf das zentrale Nervensystem wirkenden Stoff.

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Darreichungsformen ist es möglich, einerseits die für die Nicotinsubstitution erforderliche Nicotin-Dosis kontinuierlich über einen bestimmten Zeitraum hinweg an den Patienten zu verabreichen, und gleichzeitig einen auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff, z. B. ein Antidepressivum oder andere Psychopharmaka, zu verabreichen, um die psychische Abhängigkeit zu unterdrücken oder zu bekämpfen. Besonders vorteilhaft ist dabei, daß die Verabreichung auf transdermalem oder auch transmucosalem Wege und mittels eines Kombinationspräparats erfolgt. Dadurch wird vermieden, daß der Patient zur Bekämpfung seiner psychischen Abhängigkeit zusätzliche Arzneimittel oral einnehmen muß. Deshalb ist anzunehmen, daß

die Patienten-Compliance durch die Applikation eines einzigen Arzneimittels, welches eine Wirkstoffkombination enthält, verbessert ist.

5 Die Verabreichung eines auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoffs auf transdermale (oder auch transmucosale) Wege gestattet es zudem, einen wirksamen Blutplasmaspiegel einzustellen, welcher über den gesamten Applikationszeit-
raum hinweg aufrecht erhalten werden kann. Dies ist deshalb
10 von Bedeutung, da insbesondere bei zentral wirksamen Substanzen der Erfolg einer Therapie in hohem Maße vom Vorhandensein eines konstanten Plasmaspiegels abhängt.
Durch die erfindungsgemäße transdermale oder transmucosale Verabreichung kann das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen - als Folge des Über- bzw. Unterschreitens der therapeutisch wirksamen Dosis - weitestgehend verhindert werden.
15 Ferner wird auf diese Weise auch ein Mißbrauch der darin enthaltenen Wirkstoffe, z. B. Psychopharmaka weitgehend ausgeschlossen.

20 Zusätzlich ermöglichen die erfindungsgemäßen Darreichungsformen die kontinuierliche, transdermale oder transmucosale Verabreichung von Nicotin oder Nicotinderivaten, so daß ein Nicotin-Blutplasmaspiegel aufgebaut und aufrechterhalten
25 werden kann, welcher für eine Nicotinsubstitution im Rahmen einer Raucherentwöhnungstherapie geeignet ist.

Der angestrebte Nicotin-Blutspiegel liegt im Bereich von 1 ng/ml bis ca. 100 ng/ml, vorzugsweise zwischen 10 ng/ml bis
30 70 ng/ml, besonders bevorzugt zwischen 10 und 30 ng/ml. Dabei ist zu beachten, daß diese Werte bei einzelnen Patienten unterschiedlich hoch sein können. Dem Fachmann sind die Mittel bekannt, mit denen er das Freisetzungsverhalten von transdermalen oder transmucosalen Darreichungsformen steuern kann, um die gewünschten Werte zu ermöglichen. Dabei
35

ist es vorzuziehen, daß der gewünschte Plasmaspiegel spätestens nach 1 h, vorzugsweise nach spätestens 30 min nach Applikation, erreicht wird.

5 Bei dem in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen zusätzlich zu Nicotin enthaltenen, auf das zentrale Nervensystem wirkenden Stoff handelt es sich vorzugsweise um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Psychopharmaka, welche die Wirkstoffgruppen der Antidepressiva, Tranquilizer, Nootropika, 10 Neuroleptika, Psychotonika oder Psychomimetika umfaßt. Besonders bevorzugt sind dabei Wirkstoffe aus der Gruppe der Antidepressiva, da sie sich hinsichtlich der Überwindung der psychischen Abhängigkeit als sehr geeignet erwiesen haben. Die Erfindung umfaßt ferner auch nicotinhaltige Darreichungsformen der genannten Art, welche zwei oder mehrere 15 Psychopharmaka aus den genannten Wirkstoffgruppen als zusätzliche Wirkstoffe enthalten.

Insbesondere kann der zusätzliche, auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausgewählt sein aus der Gruppe, welche 20 die Wirkstoffgruppen der Phenothiazine, Azaphenothiazine, Thioxanthene, Butyrphenone, Diphenylbutylpiperidine, Imono-dibenzyl-Derivate, Imonstilben-Derivate, Dibenzocycloheptadien-Derivate, Dibenzodiazepin-Derivate, Dibenzoxepin-Derivate, Benzodiazepine, Indol-Derivate, Phenylethylamin-Derivate und Hypericin-Derivate umfaßt. 25

Ferner schließt die Erfindung insbesondere solche nicotinhaltige transdermale oder transmucosale Darreichungsformen 30 mit ein, welche als zusätzlichen Wirkstoff einen auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe, welche die Wirkstoffe Chlorpromazin, Perphenazin, Sulpirid, Clozapin, Clomipramin, Trimipramin, Desipramin, Imipramin, Doxepin, Risperidon, Reserpin, Maprotilin, Mianserin, Lofepramin, Tranylcypromin, Mo- 35

clobemid, Amitriptylin, Paroxetin, Promethazin, Flupentixol, Oxitriptan, Viloxazin, Meprobramat, Hydroxyzin, Buspiron, Fenetyllin, Methylphenidat, Prolintan, Fenfluramin, Fluvoxamin, Meclofenoxat, Nicergolin, Piracetam, Pyritinol, Amfebutamon sowie Salze und Derivate dieser Verbindungen enthält.

Als Nicotinsalze bzw. Nicotinderivate können in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen vorzugsweise Nicotinhydrochlorid, Nicotindihydrochlorid, Nicotinsulfat, Nicotinbitartrat, Nicotin-Zinkchlorid und Nicotinsalicylat eingesetzt werden, entweder einzeln oder in Kombination, oder auch in Kombination mit Nicotin.

Als Substanzen mit nicotinerger Wirkung, d. h. Substanzen mit Wirkung am Nicotin-Rezeptor, werden neben Nicotin selbst bevorzugt Lobelin, Succinylcholin und andere periphere Muskelrelaxantien eingesetzt.

Die für eine Behandlung der psychischen Abhängigkeit geeigneten Wirkstoffdosen und Plasmaspiegel sind dem Fachmann bekannt. Vorzugsweise wird die Dosis des auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoffes auf die in der Darreichungsform vorhandene Nicotindosis abgestimmt, derartig, daß beide Wirkstoffe möglichst den jeweils therapeutisch günstigen Plasmaspiegel aufbauen und über eine vorherbestimmbare Applikationsdauer eine gleichmäßig anhaltende Wirkstofffreisetzung gewährleisten.

Eine Gruppe von Ausführungsformen der Erfindung sieht vor, daß die transdermalen Darreichungsformen als transdermale therapeutische Systeme (TTS) gestaltet sind, welche als Wirkstoffpflaster auf die Haut des Patienten geklebt werden können und danach die Wirkstoffe über die Haut freisetzen. Der Aufbau eines solchen Systems weist im allgemeinen eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, ein mit dieser verbun-

denes, vorzugsweise haftklebendes wirkstoffhaltiges Reservoir und eine vor der Applikation ablösbare Schutzschicht auf. Das wirkstoffhaltige Reservoir enthält eine Kombination aus mindestens zwei Wirkstoffen, nämlich Nicotin, ein
5 Nicotinsalz, ein Nicotinderivat oder einen Stoff mit nicotinerger Wirkung, sowie als weitere Wirkstoffkomponente(n) zusätzlich mindestens einen auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff, welcher aus den oben genannten Stoffen oder Stoffgruppen ausgewählt werden kann.

10

Das Wirkstoffreservoir des TTS, welches die Wirkstoffe in gelöster oder dispergierter Form enthält, ist im wesentlichen auf der Basis von Polymeren aufgebaut, welche eine Wirkstoffmatrix bilden; diese Polymere werden auch als Basispolymere bezeichnet. Das Wirkstoffreservoir besitzt vor-
15 zugsweise haftklebende Eigenschaften, welche durch die Art der verwendeten Basispolymere oder durch zusätzlich beigemengte klebrigmachende Stoffe bedingt sind.

20

Ferner ist es auch möglich, das Wirkstoffreservoir auf der Hautseite mit einer haftklebenden Schicht auszustatten. Das Wirkstoffreservoir der erfindungsgemäßen TTS ist in der einfachsten Ausführungsform eine einschichtige Polymermatrix. Abweichend davon kann das TTS einen schichtförmigen
25 Aufbau des Wirkstoffreservoirs mit mindestens zwei Polymermatrixschichten aufweisen. Dabei kann es vorteilhaft sein, wenn zwei Polymerschichten hinsichtlich ihres Wirkstoffgehalts unterscheiden. Beispielsweise kann eine der wirkstoffhaltigen Matrixschichten des Wirkstoffreservoirs Nicotin als Wirkstoff enthalten, und eine zweite Matrixschicht ein Antidepressivum als erfindungsgemäß vorgesehenen zweiten Wirkstoff.
30

Als Basis-Polymere der erfindungsgemäßen TTS werden vor allem Acrylsäureester enthaltende Copolymere eingesetzt, dar-
35

über hinaus auch Mischungen aus Kautschuken und Harzen, Synthesekautschuke, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidone, Silikonpolymere, Cellulosederivate, Heißschmelzkleber und viele andere Materialien, deren Verwendung auf der menschlichen Haut unbedenklich ist. Es können auch Mischungen verschiedener Basispolymere eingesetzt werden.

Die wirkstoffhaltige Polymermatrix kann zusätzlich Hilfsstoffe und Zusatzstoffe enthalten, insbesondere hautpermeationsfördernde Zusatzstoffe, die dem Fachmann bekannt sind.

Der Aufbau der erfindungsgemäßen TTS umfaßt neben dem oben besprochenen Wirkstoffreservoir eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht sowie eine ebenfalls wirkstoffundurchlässige ablösbare Schutzfolie.

Als Material für die Rückschicht eignen sich eine Vielzahl von hautverträglichen Kunststofffolien, wie z. B. Folien aus Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen oder Cellulosederivaten. Besonders geeignet als Material für die Rückschicht sind Polyester, die sich durch besondere Festigkeit auszeichnen. Ferner kann es im Einzelfall nützlich sein, die aus Folienmaterial bestehende Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage zu versehen, z. B. durch Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid oder ähnlicher, dem Fachmann bekannter Stoffe.

Für die ablösbare Schutzschicht der TTS können grundsätzlich dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, daß diese Schicht einer geeigneten Oberflächenbehandlung, z. B. Fluorosilikonisierung, unterzogen wird, so daß sie von der von ihr bedeckten Haftklebeschicht ablösbar ist und vor Applikation des TTS abgezogen werden kann. Außerdem können als ablösbare Schutz-

schichten auch andere Materialien verwendet werden, wie z. B. Polytetrafluorethylen-behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid oder ähnliche.

5 Die Herstellung der vorstehend beschriebenen TTS kann mit Verfahren erfolgen, welche dem Fachmann bekannt sind. Dabei wird im allgemeinen eine Lösung oder Schmelze der Matrix-Basispolymere hergestellt, in welcher die Wirkstoffe gelöst bzw. homogen dispergiert werden. Anschließend wird die
10 wirkstoffhaltige Masse auf eine folienförmige Unterlage beschichtet, getrocknet und mit einer weiteren Folienschicht bedeckt. Aus dem entstandenen Laminat werden sodann einzelne Wirkstoffpflaster ausgestanzt. Die Fläche der einzelnen Pflaster wird vorzugsweise so bemessen, daß ein Pflaster
15 jeweils einer halben oder einer ganzen Tagesdosis oder einer 2- oder 3-Tagesdosis entspricht, jeweils bezogen auf Nicotin bzw. den Kombinationswirkstoff (z. B. Antidepressivum).

20 Eine weitere Gruppe von Ausführungsformen der Erfindung sieht vor, daß die Nicotin und mindestens einen auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff enthaltenden Darreichungsformen als transmucosale Darreichungsformen ausgestaltet sind. Solche transmucosale Darreichungsformen können beispielsweise im Mundraum zur sublingualen oder bukkalen Applikation angewandt werden. Die Wirkstoffaufnahme erfolgt dabei über die Schleimhaut unter Umgehung des Verdauungstraktes.

30 Eine erfindungsgemäße transmucosale Darreichungsform, welche eine Kombination von Nicotin mit einem der vorstehend genannten Wirkstoffe enthält, ist vorzugsweise als flacher, film-, folien- oder oblatenförmiger Wirkstoffträger ausgebildet und mit mucoadhäsiven Eigenschaften ausgerüstet. Dadurch wird das Festhaften der Arzneiform an der Oberfläche
35

- während des Applikationszeitraums gewährleistet. Die muco-
adhäsiven Eigenschaften können durch Zusatz geeigneter po-
lymerer Hilfsstoffe bewirkt werden, welche vorzugsweise
wasserquellbare Eigenschaften haben, beispielsweise Stärke,
5 Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyacryl-
säure, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenoxid-Polymere,
Ethyl- oder Propylcellulose, Alginate, Pectine oder natür-
liche Gumen.
- 10 Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen vereinen die Vor-
teile einer Kombinationstherapie, umfassend Nicotin oder
ein Nicotinsalz, ein Nicotinderivat oder einen Stoff mit
nicotinerger Wirkung zur Substitutionstherapie und einen
auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff zur Behandlung
15 der psychischen Abhängigkeit, mit den Vorteilen der trans-
dermalen bzw. transmucosalen Verabreichung. Aus diesen
Gründen können sie vorteilhaft zur Behandlung der Nicotin-
abhängigkeit, zur Raucherentwöhnung bzw. zur Nicotinsubsti-
tution eingesetzt werden. Anders als bekannte nicotinhalti-
20 ge Wirkstoffpflaster ermöglichen die erfindungsgemäßen Dar-
reichungsformen nicht nur eine Nicotinsubstitution, sondern
sie gestatten gleichzeitig eine Behandlung der psychischen
Abhängigkeitskomponente der Nicotinsucht.
- 25 Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Darreichungsfor-
men verwendet, um Nicotin bzw. eine dem Nicotin verwandte
Substanz in Kombination mit einem geeigneten Antidepressi-
um, oder einer anderen zur Behandlung der psychischen Ab-
hängigkeit geeigneten, auf das Zentralnervensystem wirken-
30 den Substanz, auf transdermale oder transmucosale Wege an
Patienten im Rahmen einer Behandlung zur Raucherentwöhnung
zu verabreichen.

Patentansprüche

1. Transdermale oder transmucosale pharmazeutische Darreichungsform zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit oder zur Raucherentwöhnung, mit einem Gehalt an Nicotin, einem Nicotinsalz, einem Nicotinderivat oder einem Stoff mit nicotinerger Wirkung, in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß sie als zusätzliche(n) Wirkstoff(e) mindestens einen auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff enthält.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Nicotinderivat oder ein Nicotinsalz enthält, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe, die Nicotinhydrochlorid, Nicotindihydrochlorid, Nicotinsulfat, Nicotin-bitartrat, Nicotin-Zinkchlorid und Nicotinsalicylat umfaßt .
3. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Stoff mit nicotinerger Wirkung enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, die Nicotin, Lobelin, Succinylcholin und andere periphere Muskelrelaxantien umfaßt.
4. Darreichungsform nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der zusätzliche, auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Psychopharmaka, welche die Wirkstoffgruppen der Antidepressiva, Tranquilizer, Nootropika, Neuroleptika, Psychotonika oder Psychomimetika umfaßt.
5. Darreichungsform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der zusätzliche, auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausgewählt ist aus der Gruppe, welche die Wirkstoffgruppen der Phenothiazine, Azaphenothiazine, Thioxan-

thene, Butyrphenone, Diphenylbutylpiperidine, Iminodibenzyl-Derivate, Imonstilben-Derivate, Dibenzocycloheptadien-Derivate, Dibenzodiazepin-Derivate, Dibenzoxepin-Derivate, Benzodiazepine, Indol-Derivate, Phenylethylamin-Derivate und Hypericin-Derivate umfaßt.

6. Darreichungsform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der zusätzliche, auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausgewählt ist aus der Gruppe, welche die Wirkstoffe Chlorpromazin, Perphenazin, Sulpirid, Clozapin, Clomipramin, Trimipramin, Desipramin, Imipramin, Doxepin, Risperidon, Reserpin, Maprotilin, Mianserin, Lofepramin, Tranlylcypromin, Moclobemid, Amitriptylin, Paroxetin, Promethazin, Flupentixol, Oxitriptan, Viloxazin, Meprobumat, Hydroxyzin, Buspiron, Fenetyllin, Methylphenidat, Prolintan, Fenfluramin, Fluvoxamin, Meclofenoxat, Nicergolin, Piracetam, Pyritinol, Amfebutamon sowie Salze und Derivate dieser Verbindungen enthält.

7. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie die transdermale Verabreichung der Wirkstoffe ermöglicht, wobei die Darreichungsform vorzugsweise als transdermale therapeutisches System gestaltet ist, welches eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, ein vorzugsweise haftklebendes, wirkstoffhaltiges Reservoir mit einem Gehalt an Nicotin, einem Nicotinsalz, einem Nicotinderivat oder einem Stoff mit nicotinerger Wirkung sowie zusätzlich mindestens einem auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff, und eine vor der Applikation ablösbare Schutzschicht aufweist.

8. Darreichungsform nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie die transmucosale Verabreichung der Wirkstoffe ermöglicht, wobei die Darreichungsform vorzugsweise als flacher, film-,

folien- oder oblatenförmiger Wirkstoffträger ausgebildet und mit mucoadhäsiven Eigenschaften ausgerüstet ist, wobei die mucoadhäsiven Eigenschaften durch einen Zusatz eines polymeren Hilfsstoffes, vorzugsweise aus der Stärke, Carboxymethylcellulose oder Polyacrylsäure umfassenden Gruppe, bewirkt werden.

9. Verwendung einer transdermalen oder transmucosalen Darreichungsform zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Nicotin, einem Nicotinsalz, einem Nicotinderivat oder einem Stoff mit nicotinerger Wirkung, in Kombination mit mindestens einem auf das Zentralnervensystem wirkenden Stoff, zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit, zum Zwecke der Nicotinsubstitution oder zur Raucherentwöhnung.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Psychopharmaka, welche die Wirkstoffgruppen der Antidepressiva, Tranquilizer, Nootropika, Neuroleptika, Psychotonika oder Psychomimetika umfaßt.

11. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausgewählt ist aus der Gruppe, welche die Wirkstoffgruppen der Phenothiazine, Azaphenothiazine, Thioxanthene, Butyrphenone, Diphenylbutylpiperidine, Iminodibenzyl-Derivate, Imnostilben-Derivate, Dibenzocycloheptadien-Derivate, Dibenzodiazepin-Derivate, Dibenzoxepin-Derivate, Benzodiazepine, Indol-Derivate, Phenylethylamin-Derivate und Hypericin-Derivate umfaßt.

12. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,
daß der auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausge-
wählt ist aus der Gruppe, welche die Wirkstoffe Chlorproma-
zin, Perphenazin, Sulpirid, Clozapin, Clomipramin, Trimi-
5 pramin, Desipramin, Imipramin, Doxepin, Risperidon, Reser-
pin, Maprotilin, Mianserin, Lofepramin, Tranylcypromin, Mo-
clobemid, Amitriptylin, Paroxetin, Promethazin, Flupen-
tixol, Oxitriptan, Viloxazin, Meprobamat, Hydroxyzin,
Buspiron, Fenetyllin, Methylphenidat, Prolintan, Fenflura-
10 min, Fluvoxamin, Meclofenoxat, Nicergolin, Piracetam, Pyri-
tinol, Amfebutamon sowie Salze und Derivate dieser Verbin-
dungen enthält.

13. Verwendung von Nicotin, einem Nicotinsalz, einem Nico-
15 tinderivat oder einem Stoff mit nicotinerger Wirkung, in
Kombination mit mindestens einem auf das Zentralnervensy-
stem wirkenden Stoff, zur Herstellung eines transdermalen
therapeutischen Systems oder einer transmucosalen Darrei-
chungsform zur Behandlung der Nicotinabhängigkeit, zur Rau-
20 cherentwöhnung oder zur Nikotinsubstitution.

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet,
daß der auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausge-
wählt ist aus der Gruppe der Psychopharmaka, welche die
25 Wirkstoffgruppen der Antidepressiva, Tranquilizer, Nootro-
pika, Neuroleptika, Psychotonika oder Psychomimetika um-
faßt.

15. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet,
30 daß der auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausge-
wählt ist aus der Gruppe, welche die Wirkstoffgruppen der
Phenothiazine, Azaphenothiazine, Thioxanthene, Butyrpheno-
ne, Diphenylbutylpiperidine, Iminodibenzyl-Derivate, Imon-
stilben-Derivate, Dibenzocycloheptadien-Derivate, Dibenzo-
35 diazepin-Derivate, Dibenzoxepin-Derivate, Benzodiazepine,

Indol-Derivate, Phenylethylamin-Derivate und Hypericin-Derivate umfaßt.

16. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet,
5 daß der auf das Zentralnervensystem wirkende Stoff ausgewählt ist aus der Gruppe, welche die Wirkstoffe Chlorpromazin, Perphenazin, Sulpirid, Clozapin, Clomipramin, Trimipramin, Desipramin, Imipramin, Doxepin, Risperidon, Reserpin, Maprotilin, Mianserin, Lofepramin, Tranylcypromin, Moclobemid, Amitriptylin, Paroxetin, Promethazin, Flupentixol, Oxitriptan, Viloxazin, Meprobumat, Hydroxyzin, Buspiron, Fenetylin, Methylphenidat, Prolintan, Fenfluramin, Fluvoxamin, Meclofenoxat, Nicergolin, Piracetam, Pyritinol, Amfebutamon sowie Salze und Derivate dieser Verbindungen enthält.
15